Dott. F. GUCCIONE

Su una rara forma di endotelioma sistematico

Estratto da *Tumori*, Anno XI, fasc. II

ROMA
TIPOGRAFIA DEL SENATO
DEL DOTT. G. BARDI

1924

ISTITUTO DI ANAT. PATOLOGICA DELLA R. UNIV. DI ROMA
DIRETTORE: PROF. A. DIONISI

Dott. F. GUCCIONE
AIUTO

Su una rara forma di endotelioma sistematico

Poichè è ancora oggetto di dibattito la quistione della posizione oncologica di tale gruppo di tumori credo opportuno di rendere noto il presente caso.

Se d'altro canto si dà una scorsa alla letteratura è facile rilevare che son stati descritti, per quanto limitatamente, un certo numero di endoteliomi primitivi della pleura con diffusione ai polmoni - della pleura e del peritoneo - esclusivamente del peritoneo o del pericardio; in alcuni si erano stabilite delle metastasi nei più svariati organi.

Nel caso presente il tumore si era sviluppato sistematicamente nelle tre grandi cavità sierose, pleura-peritoneo-pericardio e nel polmone; aveva dato inoltre delle metastasi limitate ad alcuni gruppi di linfo-glandole e alla parete dello stomaco e offriva delle particolarità anatomiche che esporrò in seguito, in modo da costituire un reperto del tutto eccezionale così da giustificare il presente lavoro anche astraendo dalla quistione d'indole generale.

Per quanto riguarda quest'ultima in definitiva si vuol sapere se tali tumori devono considerarsi di natura « connettivale » od « epiteliale » e subordinatamente se provengono dalle cellule di rivestimento delle sierose o dalle fessure e dai vasi linfatici sotto-endoteliali.

Riferendosi alla seconda parte del quesito gli autori oggi tendono ad ammettere come possibile tanto l'una che l'altra evenienza. Del resto è nota la capacità proliferativa degli endoteli vasali nei processi

infiammatorii e negli angiomi e d'altro canto si è potuto, ad es., dimostrare la partecipazione dell'endotelio di rivestimento ai processi di riparazione consecutivi a ferite del peritoneo, provocate sperimentalmente.

Non mancano però degli autori come Kaufmann, Benda, Robin ed altri, i quali, pur non rigettando completamente tale evenienza, sono inclini a considerare come punto di partenza del blastoma solo le cellule di rivestimento; altri come Wagner, Neumann - Böhn - Neelsen - sostengono il contrario.

Un terzo gruppo come Lesieur, Savy, Merzel a proposito dei tumori maligni della pleura evitano il dibattito considerando il tessuto pleurico nel suo insieme come l'origine della formazione blastomatosa. Invero quest'ultimi mostrano di aver risolta la quistione della genesi dell'endotelio in quanto lo considerano come una differenziazione della trama connettivale che costituisce l'organo.

Aschoff è di avviso che data l'impossibilità di dimostrare in certi casi il punto di origine di tali tumori è meglio lasciare in sospeso ogni classificazione.

Ancora più complesso è il dibattito in riguardo alla natura del tumore e ciò in dipendenza delle divergenze che tuttavia esistono sulla genesi dell'endotelio.

Secondi molti autori il carattere fondamentale di esso, cioè di essere costituito da elementi appiattiti, disposti in un solo ordine, senza sostanza intercellulare evidente, sulla superficie delle cavità chiuse, non avrebbe alcun valore in quanto di elementi del tutto somiglianti si riscontrano sia sul rivestimento cutaneo, sia su quello intestinale. Merkel, J. Schaffer e altri osservano che la differenziazione tra epitelio ed endotelio deve fondarsi su criterii morfologici e fisiologici, non genetici.

Però lo stesso Schaffer mentre prima afferma che la parola « endotelio » ad onta dell'opposizione di alcuni autori è talmente entrata nell'uso che difficilmente sarà abbandonata, finisce poi col proporre di sostituire all'espressione « endotelio » quella di « epitelio mesenchimale » così come esiste un « epitelio ecto-endo-mesodermale.

Limitando la quistione agli endoteli vasali dirò che, per quanto non manchino degli autori i quali li considerano come epiteli, è certo che essi vanno nettamente separati da quest'ultimi.

Lo stesso Ribbert, il quale inclina a ritenere di natura epiteliale i neoplasmi procedenti dalle cellule di rivestimento, anzi ne è il più autorevole sostenitore, mantiene il nome di « endoteliomi » quando si originano dagli endoteli dei vasi. Drasch poi afferma decisamente che gli endoteli vasali vanno considerati come cellule di segmentazione dell'epitelio mesodermale.

In quanto alle cellule di rivestimento esse secondo la teoria del celoma devono considerarsi come epiteli e tali li considera Ribbert, Aschoff.

Però Kauffmann osserva che dei recenti ricercatori sostengono che essi sono di origine mesenchimale; in un primo tempo avrebbero un aspetto epiteliode, successivamente si appiattirebbero.

L'opposizione di alcuni studiosi si fonda principalmente sul fatto che negli « endoteliomi » le cellule assumono un aspetto polimorfo, epiteliode. Contro tale osservazione è da obbiettare che nei semplici processi rigenerativi l'endotelio può assumere forma epiteliode, cubica, cilindrica e perfino aggregarsi in modo da formare degli otricoli pseudo-glandolari. Del resto tali modificazioni si osservano anche a carico dell'endotelio delle sinoviali, le quali sono universalmente ritenute di natura connettivale.

Per quanto queste semplici considerazioni ci rendano più inclini a considerare l'endotelio come di natura mesenchimale è certo che la quistione è ancora *sub judice*.

Tale divergenze ci rendono conto della diversa nomenclatura usata volta a volta dai varii autori.

Così Wagner che per il primo descrisse nel 1870 dei casi di tali tumori li chiamò « linfangio-endoteliomi simili a tubercoli » fondandosi verosimilmente sull'aspetto macro e microscopico. Schultz li chiamò « cancri endoteliali », intendendo con la parola « cancro » richiamare l'attenzione sulla malignità del tumore perchè di fatto non li ritenne di natura epiteliale.

Böhm propose il nome di « sarco-carcinoma ». Neelsen lo interpretò come un processo inflammatorio basandosi sul dato di fatto che a differenza degli altri tumori si sviluppano su una vasta superficie.

Fraenkel, Schweininger proposero il nome di « linfangite prolifera »; ma tale denominazione trovò dei forti oppositori tra i quali Benda, Eppinger ed altri.

Perls propose il nome di « pleurite carcinomatosa »; Schottelius « linfangite carcinomatosa ». Secondo quest'ultimo autore tali tumori si differenzierebbero dai puri cancri per il fatto che quando un cancro penetra nei linfatici gli endoteli rimangono passivi (in vero possono proliferare o cadere in necrosi) mentre nei cancri endoteliali l'endotelio prolifera attivamente. Inoltre il cancro si origina in un solo punto, questi insorgono su una vasta superficie; unico punto di contatto sarebbe la malignità di entrambi rappresentata dalla tendenza a dare metastasi.

E così ancora tutta una serie di denominazioni: « mesotelioma » - « cancroceloma » - sarcoma endoteliale « alveolare » « tubolare » « celomendotelioma » « cancro piano delle sierose ».

Qualche autore propone ancora di distinguere un « tumore maligno delle cellule di rivestimento delle sierose » (Marchand) o « epitelioma maligno delle sierose » (Herzog) dai « linfangioendoteliomi » provenienti dalle fessure e dai vasi linfatici sottoendoteliali.

Ma la denominazione che maggiormente ha incontrato il favore degli studiosi è quella di « endotelioma » proposta da Golgi.

Essa, pur lasciando impregiudicata la quistione della genesi dell'endotelio, ha il vantaggio di indicare qual'è l'elemento al quale più si avvicina la cellula neoplastica. È certo per altro che questi tumori per il loro aspetto macro e microscopico offrono un quadro del tutto speciale così da meritare un posto a parte nel gruppo dei blastomi.

Per il Borst sarebbero caratterizzati dalla facilità con cui intervengono in essi fenomeni di degenerazione ialina, mucosa, amiloide, dalla tendenza a disporsi in strati multipli e dall'accrescimento lento.

Si possono dividere in emo-angioendoteliomi e linfangioendoteliomi. Tra questi ultimi sarebbero compresi quelli provenienti dalle

cellule di rivestimento delle sierose, i quali macroscopicamente si presentano come una proliferazione più o meno estesa a tutta la sierosa sotto forma di piccoli rilievi o noduli. Possono diffondersi più o meno estesamente agli organi sottostanti, ma possono dare metastasi anche in organi lontani. La diffusione avviene per via linfatica; eccezionalmente per via sanguigna (Mönckeberg). In generale però la tendenza alle metastasi è limitata.

La pleura partecipa al processo con una pleurite nei più dei casi a tipo siero-fibrinoso o emorragico; a volte domina addirittura il quadro clinico. Può mancare ogni reazione pleurica; in tali casi è molto difficile distinguere i piccoli noduli di tumore dai tubercoli.

Microscopicamente constano di cordoni di cellule ora piatte, ora epitelioidi; a volte si dispongono ad alveoli in mezzo a uno stroma connettivale o formano dei tuboli o degli zaffi solidi di cellule cubiche disposte in strati concentrici come nei cancroidi, ma senza corneificazioni.

Il Ribbert in proposito fa notare che la disposizione in strati concentrici si osserva anche nei tumori epiteliali. Il fatto che tale disposizione si rinviene negli endoteliomi della dura l'autore l'attribuisce alla presenza di uno stroma abbondante che manca negli endoteliomi; però non esclude la possibilità teorica che tali elementi di tumore possano formare uno stroma.

Un certo valore potrebbe avere in proposito la dimostrazione delle fibre precollagene negli endoteliomi, ma in vero gli autori che si sono occupati di un tale studio sono venuti a delle conclusioni talmente contradditorie che non è possibile attribuirvi alcun valore.

Alcuni infatti affermano che si mettono in evidenza negli endoteliomi, mai nei cancri, altri affermano in modo reciso che difettano tanto negli uni che negli altri, un terzo gruppo infine le avrebbe messe in evidenza tanto nei tumori epiteliali che nei connettivali.

A mio modo di veder accanto agli altri caratteri suddetti ha gran peso l'insorgere in modo sistemico di tali tumori.

Del resto Neelsen, Fraenkel, Scottelius, Schweininger con le loro denominazioni mostrano di accostarsi a tale concetto.

Di tumori sistemici se ne trovano descritti nel gruppo delle linfomatosi; ora nulla ci vieta di estendere tale concetto a questo gruppo di tumori.

Bernhard Müller a proposito di un tumore delle gengive in un uomo di 60 anni nel quale all'autopsia rinvenne dei noduli di tumore nei più svariati organi e che microscopicamente si dimostrarono costituiti da vasi ripieni da endoteli, ritenne trattarsi di un tumore sistemico dei capillari.

L'affezione in parola riguardava un uomo di 39 anni, calzolaio, ammogliato con figli, i quali sono viventi e sani. Non bevitore, non fumatore.

Il paziente, che non accusava nessun precedente morboso, faceva risalire le sue sofferenze al 1919.

In quell'epoca incominciò ad avvertire disturbi gastrici caratterizzati da dolori all'epigastrio, i quali, preceduti da eruttazioni acide, insorgevano due ore dopo i pasti; scomparivano con l'uso di alcalini. Mai vomito. Tali dolori con qualche intermittenza si protrassero per circa un anno, poi si dileguarono per ricomparire nel novembre del 1923, però solo quando il paziente mangiava in eccesso o dei cibi pesanti.

Quasi contemporaneamente fu colto improvvisamente da dolori ai lombi senza irradiazioni anteriori o lungo il decorso degli ureteri. Non febbre, nè disturbi dell'alveo o a carico della minzione. Tali dolori si protrassero ininterrotti per otto giorni. Accusò inoltre tosse secca, insistente con scarso espettorato mucoso, che poi divenne abbondante, mai purulento, a volte lievemente ematico.

I disturbi a carico dell'apparato respiratorio non si dileguarono più insieme a un' intensa dispnea fino all'esito fatale.

Nei primi di dicembre ricomparvero i dolori alla regione lombare però questa volta si irradiarono prima all'arto inferiore destro poi al sinistro; successivamente si dileguarono i dolori all'arto inferiore destro, persistettero quelli a carico del sinistro in modo da rendergli penosa la deambulazione. Tali sintomi si accompagnarono a febbre a tipo remittente.

Le urine nell'ultimo periodo della malattia pur essendo normali per quantità avevano un colore ematico; aveva inoltre pollachiuria, ma non dolori nella minzione.

Le urine a carattere ematico e i dolori all'arto inferiore sinistro persistettero fino a pochi giorni prima della morte.

Con un aggravarsi progressivo dei disturbi polmonari, tosse, dispnea, l'infermo moriva il 23 dicembre 1923.

Reperto anatomico.

Esame esterno: Sviluppo scheletrico regolare - colorito della pelle e delle mucose visibili pallido - rigidità cadaverica mantenuta - condizioni di nutrizione discrete.

Teca cranica: Tipo dolicocefalo - tavolati ossei normalmente sviluppati - diploe pallida - solchi per i vasi meningei e fossette per le granulazioni del Pacchioni ben manifesti.

Meningi-cervello: Tensione della dura madre non aumentata - seno long. sup. ripieno di sangue liquido - nessuna alterazione sulle due faccie della dura madre che riveste gli emisferi cerebrali - liquido aracnoidale citrino, limpido - nessuna alterazione sui vasi e sui nervi della base del cervello. - La bendelletta olfattiva di sinistra si presenta schiacciata, sottile aderente - Alla base del lobo frontale dello stesso lato si nota una zona di leptomeningite cronica; un'altra zona di lepmeningite cronica si osserva in corrispondenza del verme superiore. L'emisfero di sinistra appare più piccolo del corrispondente di destra; a sua volta il lobo destro del cervelletto è visibilmente più piccolo del sinistro. Al taglio di Flechsig modificato e ai tagli frontali non si rinviene nessuna alterazione nel centro ovale, nella corteccia dei due emisferi, nelle formazioni grigie del tronco cerebrale, nei ventricoli e nel cervelletto. Dura madre della base del tutto normale.

Addome: All'apertura della cavità addominale non si rileva nessuna alterazione nei due foglietti del peritoneo - grande omento libero, non retratto e con discreto contenuto di grasso. - Fegato alquanto aumentato di volume. - Milza non aderente e non aumentata di volume. - Altezza del diaframma 4° spazio intercostale a destra, 5° a sinistra. - Nel cavo addominale non si contiene liquido libero. - Linfoglandule mesenteriche non aumentate di volume, nè di consistenza. La parete dello stomaco in corrispondenza della piccola curvatura si sente aumentata di consistenza. Le linfoglandule della piccola curvatura dello stomaco e le peripancreatiche si sentono aumentate di volume e di consistenza.

Torace: Prima costola ossificata. Non si rinvengono residui di timo. Aia cardiaca parzialmente scoperta. Nel cavo pleurico di sinistra si contiene modica quantità di liquido alquanto torbido. Entrambi i polmoni sono aumentati di volume e di consistenza, ma liberi nei due cavi pleurici corrispondenti ad eccezione di alcune limitate aderenze fibrose in corrispondenza del lobo superiore del polmone sinistro.

Pericardio-cuore: Punta del cuore 5° spazio intercostale lungo la mammillare di sin. – Nel cavo pericardico si contiene modica quantità di liquido d'aspetto torbido. Nessuna alterazione sul foglietto parietale del pericardio. Sulla superficie dell'epicardio che riveste il ventricolo destro e l'atrio corrispondente si notano invece degli ispessimenti in parte sotto forma di noduli grigiastri, miliarici e submiliarici in modo da simulare tubercoli, in parte sotto forma di rilievi pianeggianti a contorni irregolari e di un colorito grigiastro. Tali formazioni si osservano del pari sull'epicardio che riveste il ventricolo di sin. e la porzione intra-pericardica della polmonare.

Nelle polmonari si contiene sangue liquido.

Punta del cuore fatta in prevalenza dal ven. sin. il quale si presenta contratto. All'esame dei ventricoli, degli atrii, degli ostii arteriosi e venosi non si rinviene nessuna alterazione. Del pari negativo è l'esame del miocardio e dell'endocardio tanto parietale che valvolare. In corrispondenza della porzione iniziale dell'aorta e sul grande velo della mitrale si rinvengono lievi lesioni arteriosclerotiche.

Polmone di sinistra: Aumentato di volume e di consistenza. Sulla pleura che lo riveste, segnatamente in corrispondenza del lobo superiore, si notano gli stessi ispessimenti rilevati sull'epicardio per quanto meno accentuati.

Praticato un taglio a tutto spessore in modo da interessare i due lobi si osserva: 1°) in corrispondenza del lobo superiore un ispessimento diffuso dei bronchi, i quali appaiono di un colorito biancastro, verosimilmente connesso con un processo di peribronchite cronica; presenza di granuli biancastri, che a prima vista sembrano tubercoli, ma che a un esame attento si dimostrano come strisce, le quali esercitando una lieve trazione sulla superficie di taglio si allungano come se contenessero un lume; un ispessimento del connettivo interlobulare forse in dipendenza di una diffusione per via linfatica del processo rilevato sulla pleura. Non si rinvengono bronchiettasie. – 2°) in corrispondenza del lobo inferiore si rilevano le stesse alterazioni riscontrate nel lobo superiore per quanto meno accentuate; prevalgono invece i segni dell'atelettasia cronica con bronchiettasie. Le linfoglandole dell'ilo si presentano in parte antracotiche e senza speciali alterazioni, in parte tumefatte e di un colorito grigiastro come se fossero caseose.

Polmone di destra: Aumentato di volume e di consistenza. Sulla pleura che lo riveste si notano gli stessi ispessimenti rilevati sull'epicardio, ma meno manifesti.

Sulla superficie di taglio intensamente rossa, liscia, sporgono i pseudo nodicini, che sulle prime fanno l'impressione di tubercoli, ma che esaminati attentamente dimostrano le stesse caratteristiche rinvenute nell'altro polmone. Si riserva ogni giudizio dopo l'esame microscopico.

Prime vie digerenti e respiratorie: Non presentano nessuna alterazione solo il cardias si sente alquanto indurito e ristretto.

Stomaco: Non è dilatato. In corrispondenza della porzione media della piccola curvatura si sente aumentato di consistenza; la sierosa che la riveste si presenta ispessita e di un colorito bianco-grigiastro. Tale zona di ispessimento della sierosa si estende alquanto sulla faccia anteriore e sulla posteriore dello stomaco.

All'apertura dello stomaco si ha l'impressione come se in corrispondenza della porzione indurita della piccola curvatura esistesse una vasta ulcerazione. Praticato però un taglio in corrispondenza di essa in modo da interessare tutti gli strati della parete dello stomaco si constata che la mucosa è conservata. Tale aspetto verosimilmente è dovuto al processo infiltrativo della sierosa che diffondendosi a tutti gli strati della parete per la neoformazione connettivale che ad esso si accompagna ha determinato una retrazione della mucosa in modo da simulare un'ulcera; infatti i varii strati della parete dello stomaco appaiono nettamente scissi dal processo infiltrativo. Nella restante porzione dello stomaco non si rinviene alterazione alcuna.

Le linfoglandule della piccola curvatura, le peripancreatiche costituiscono un insieme di noduli di grandezza varia, di consistenza dura, di un colorito biancastro in superficie. Dette glandole raggiungono fin la grossezza di una nocciuola, ma sono nettamente distinte tra loro e dal connettivo denso scirrotico che li unisce.

Anche le glandole linfatiche periportali offrono lo stesso aspetto.

Fegato: Peso gr. 1940. La glissoniana si presenta liscia. I lobuli epatici sono nettamente distinguibili; gli spazi interacinosi non si presentano per nulla infiltrati nè si rinvengono alterazioni di sorta.

Milza: Peso gr. 150. Capsula non ispessita. Polpa rossa iperemica; follicoli linfatici ben manifesti; sistema delle trabecole ben evidente.

Reni: Non presentano alterazioni di sorta; del pari normali sono la pelvi e gli ureteri.

Vescica: Non si nota presenza di sangue e nessun'altra alterazione.

In tutti gli altri organi all'esame più accurato non si rinviene alterazione alcuna.

Considerando il reperto anatomico nel suo complesso si rilevò un'alterazione sistematica del pericardio, delle pleure, dei polmoni e della sierosa dello stomaco in corrispondenza della piccola curvatura ed estesa per un certo tratto tanto sulla superficie anteriore che sulla posteriore; l'alterazione inoltre interessava limitatamente le glandule linfatiche dell'ilo del polmone di sinistra, le perigastriche (piccola curvatura), le peripancreatiche, le periportali.

L'alterazione aveva un aspetto diverso nelle varie sierose e non essendo accompagnata da processi essudativi rilevanti lasciava adito a indecisioni sul giudizio diagnostico dell'affezione. Si ritiene quindi opportuno attendere il risultato dell'esame microscopico.

Infatti la più parte dei casi appartenenti a questo gruppo di tumori sono accompagnati da abbondante essudato a tipo emorragico nelle cavità sierose. A volte non presentano noduli metastasici o sono scar-

samente rappresentati, ma comunque nella sede dell' alterazione ordinariamente vengono sorpresi in uno stadio del loro sviluppo così progredito che si può porre con una relativa facilità la diagnosi.

Nel caso in parola si rilevò solo presenza di modico essudato sieroso torbido nella pleura di sinistra e nel pericardio (forse in relazione con la scarsa diffusione del processo), inoltre offriva un aspetto così vario nelle sierose, e nei polmoni da giustificare a pieno il riservo diagnostico.

L'esame microscopico dei pezzi prelevati, fissati in alcool e colorati con l'ematossilina ed eosina, col Van Gieson e col Weigert per le fibre elastiche dette il seguente risultato:

Esaminando una sezione dello *stomaco* comprendente tutta la parete nel dominio dell'apparente ulcerazione si rileva infiltrazione interstiziale della mucosa in alcuni tratti, in altri, nella zona più profonda della mucosa stessa, si rinviene qua e là qualche isola di neoformazione di cellule che per il loro aspetto poligonale, per la qualità del nucleo variabile da una forma rotondeggiante a una forma fusata ricorda l'endotelio. Tali elementi si trovano accumulati in spazi che ricordano vene anche perchè contengono globuli rossi. Nella mucosa stessa tale contenuto si rinviene nei linfatici decorrenti nel derma della mucosa. Si rileva inoltre una neoformazione di connettivo fibroso nei tratti ove tale cellule sono accumulate in spazi spesso rivestiti da endotelio e che verosimilmente sono vasi linfatici. In tali tratti l'apparato glandolare della mucosa è come interrotto e larghi fasci di connettivo disposti longitudinalmente o trasversalmente e che non costituiscono alveoli, sono intramezzati da gruppi di tali elementi Nella muscolaris mucosae non si rinvengono tali formazioni.

La sottomucosa presenta intorno ai vasi sanguigni, specie intorno alle grosse vene, oltre a un infiltrato di elementi che hanno tutto l'aspetto di elementi d'infiltrazione, zone di linfatici perivasali iniettati da cellule del tumore.

Tale iniezione per quanto meno abbondante si rinviene in mezzo ai fasci muscolari sia nella tunica longitudinale che nella circolare, nei quali sono disegnati le vie linfatiche dal contenuto delle cellule descritte.

Lungo le guaine linfatiche dell'endoneuro nella muscolare si rinvengono anche elementi simili ai precedenti descritti (fig. I).

Nei gangli nervosi al contrario non si rinvengono elementi del tumore.

Il grasso sotto-sieroso è completamente scomparso ed è sostituito da tessuto connettivo fibroso denso con ampî vasi nei tratti più vicini alla muscolatura.

L'epitelio della sierosa di rivestimento ove è conservato non presenta alterazione alcuna. Si può escludere quindi che il tumore abbia rapporti con l'endotelio della sierosa.

In conclusione perciò nello stomaco si ha una neoformazione diffusa del si-

stema linfatico della mucosa, delle due tonache muscolari, dei nervi e neoformazione di conn. denso nella sottosierosa.

Nelle *glandule linfatiche perigastriche*, aumentate di volume e aderenti allo stomaco, si osserva invasione di tutta la glandula per via linfatica, dimostrata dalla presenza di elementi del blastoma nel seno marginale sotto-capsulare (fig. II) e nei seni intermediari.

La neoformazione risulta nettamente distinta dall'endotelio di rivestimento. Gli elementi sono riuniti in maniera da costituire dei corpi oblunghi adattati alla forma del seno. Le parti centrali di tali cordoni sono rappresentati da epiteli poligonali, riuniti insieme. Quelli della porzione periferica sono piatti e riuniti in modo da costituire quasi dei sincizii.

I seni intermediari contengono anche accumuli cellulari dello stesso aspetto. Tanto i cordoni midollari che i follicoli sono sufficientemente conservati. Si nota solo in superficie un ispessimento del reticolo e sostituzione con connettivo.

Qua e là nelle fissure del tessuto linfatico propriamento detto si rinvengono cellule di tumore isolate. Il sistema delle trabecole in generale non è ispessito. Nei tratti ove tale ispessimento si presenta, le vie linfatiche sono completamente, o quasi, zaffate da elementi del tumore.

I vasi sanguigni, tanto vene che arterie, non presentano modificazioni.

Nelle *linfoglandole peripancreaticbe* e nelle periportali si rinvengono le stesse alterazioni.

Nel *pancreas* non si osserva nessuna alterazione.

Nel grasso peripancreatico si osserva qualche infiltrato e i linfatici che decorrono in esso presentano accumoli di cellule dello stesso aspetto di quelle descritte. Si notano inoltre cellule con degenerazione grassa.

Nella *milza* non si nota alcuna alterazione nelle trabecole, che com'è noto contengono vasi sanguigni e linfatici.

Si rilevano però emorragie nella polpa. Il sistema follicolare non appare alterato.

Nel *fegato* si notano solo lievi zone atrofiche per disturbi di circolo.

Nel *rene di destra* si nota un lievissimo grado di emosiderosi limitata ad alcuni tubuli retti.

Nel *rene di sinistra* si nota del pari emosiderosi di alcuni tubuli retti, ma non più accentuata che nel destro.

Nei tubuli contorti si nota necrosi dell'epitelio. L'emosiderosi sta a testimoniare le nefrorragie avvenute da qualche tempo.

All'esame dell'*epicardio*, poco al di sotto della superficie rivestita da endotelio e precisamente in mezzo al tessuto fibroso e al di sopra del grasso sotto-sieroso, si rinvengono una serie di alveoli disposti a varia distanza l'uno dall'altro e di grandezza varia nel cui lume sono contenuti cordoni di cellule del tumore (fig. III). Non è difficile convincersi esaminando con cura che le pareti degli alveoli rappresentano fini linfatici ectasici. Solo eccezionalmente in alcuni tratti cellule di tumore con infiltrato linfocitario si rinvengono alla periferia di tali alveoli sparse nelle fissure del tessuto.

Che i cordoni di elementi di tumore siano nell'interno di vasi linfatici è dimostrato dal fatto che le pareti delle cavità apparentemente alveolari sono rivestite da tipico endotelio maturo.

In alcuni di tali vasi si ha l'impressione come se la neoformazione non fosse in intimo rapporto con l'endotelio di rivestimento. I vasi sanguigni nettamente riconoscibili, sia arterie che vene, non presentano elementi di tumore nel loro interno.

Tra i fasci del miocardio negli interstizi connettivali si rinvengono dei cordoni di elementi del tumore disposti nell'interno dei spazi linfatici (fig. IV).

Nella vagina vasorum si rinvengono le stesse alterazioni che sono state rilevate nell'epicardio ventricolare.

Nei vasi linfatici decorrenti nel connettivo dell'epicardio e indipendentemente dall'endotelio di rivestimento e dal grasso sottostante, si rilevano accumoli degli elementi descritti. In alcuni tratti si trovano anche nel grasso sottostante. Mai nei vasi sanguigni.

Nel *lobo superiore del polmone di sinistra* oltre l'ispessimento della pleura di rivestimento del resto non molto accentuata, si osservano dei tramezzi ispessiti che dalla pleura si insinuano in mezzo al polmone tanto alla periferia che nell'interno dei lobuli.

I vasi linfatici decorrenti in tali tramezzi contengono le masse cellulari finora descritte (fig. V). È degno di nota il fatto che i vasi sanguigni decorrenti in tali tramezzi sono eccezionalmente occupati dalla neoformazione.

Invece in tali vasi si osservano di frequente processi endoarteritici ed endoflebitici, i quali con molta verosimiglianza sono da mettere in rapporto con l'infiammazione cronica preesistente della pleura.

I vasi linfatici, compresi i peribronchiali, sono invasi sistematicamente dalla neoformazione.

Solo eccezionalmente tali masse si rinvengono nelle vene delle pareti bronchiali e talvolta anche nelle arterie.

È molto interessante il dato di fatto che le masse descritte si trovano spesso nel tessuto interalveolare, mai nelle cavità alveolari. Ciò è spiegabile col fatto che eccezionalmente si rinvengono nelle arterie bronchiali, mai nei rami dell'arteria polmonare e delle vene corrispondenti.

Tali alterazioni si rinvengono in prevalenza nei fini bronchi, meno nei medi.

La prova più evidente che anche le più fine vie linfatiche sono iniettate dagli elementi del blastoma è data dal fatto che nel connettivo che accompagna i lobuli insieme al carbone, si rinvengono finissimi spazi linfatici occupati dalla neoformazione.

L'endotelio di rivestimento pleurico è perfettamente conservato. I linfatici sottopleurici sono anch'essi iniettati, analogamente come quelli del pericardio.

Nel *lobo inferiore dello stesso polmone* oltre la solita invasione blastomatosa, per quanto meno accentuata, si nota catarro dei medi e piccoli bronchi con bronchiettasie e neoformazione connettivale molto più estesa che nel lobo superiore.

Nel *polmone destro*, specie in corrispondenza del lobo superiore, si rinvengono le alterazioni caratteristiche dell'indurimento rosso con numerose cellule emosideriniche. Si osserva inoltre la solita invasione blastomatosa. Tra le cellule del blastoma spiccano numerose cellule a sigillo.

Nelle *linfoglandole dell'ilo del polmone di sinistra* si rinvengono le stesse alterazioni, ma più progredite di quelle riscontrate nelle linfoglandole perigastriche in quanto che rimangono solo pochi tratti di tessuto linfatico. Si osservano invece ampli alveoli circoscritti da connettivo fibroso denso come in uno scirro.

Talora nelle glandule si riscontrano amplissimi campi a struttura alveolare costituiti da cellule o aggregate a nastri o a cordoni solidi e con estesi processi metamorfotici e necrosi. Numerose appaiono le cellule a sigillo.

L'esame del *cervello* e del *cervelletto* in corrispondenza dei tratti nei quali si riscontrarono macroscopicamente degli ispessimenti a carico delle pie meningi non dimostra la presenza di elementi neoplastici.

Del pari negativo è l'esame del *midollo spinale* nei preparati allestiti da pezzi prelevati a varia altezza.

Il complesso dei dati riferiti permettono di classificare il neoplasma nel gruppo dei linfangio-endoteliomi.

A chi volesse porre l'ipotesi che si tratti di un cancro iniziatosi nello stomaco e successivamente diffuso per le vie linfatiche nelle sierose e nei polmoni si potrebbe fare considerare che non accade, almeno per quanto risulta dalla letteratura, che in tutti gli organi la neoformazione embolica rimanga così limitata ai fini linfatici senza mai diffondersi nel tessuto, nè d'altro canto assume mai un carattere sistematico come nel caso in esame.

Il criterio del carattere morfologico degli elementi non ha valore perchè è noto il polimorfismo degli endoteli in tutti i processi morbosi.

Questo carattere biologico dell'elemento che non assume mai un accrescimento infiltrativo come accade sempre nel cancro permette di porre la diagnosi di « *endotelioma sistematico delle sierose e dei polmoni* ».

Una evidente dimostrazione della natura sistematica del tumore è data anche dalla considerazione di quanto si verifica alla periferia dei bronchi in cui pur essendo i linfatici della parete bronchiale sovrari-pieni di masse di cellule neoplastiche, le glandole mucose della parete sono perfettamente conservate (fig. VI) e così ancora non v'è alcun

bronco di qualsiasi dimensione che sia invaso da elementi del blastoma.

Per quanto riguarda i processi di endoarterite e di endoflebite riscontrati in alcuni vasi bronchiali con molta verosimiglianza sono da mettere in rapporto con uno stimolo meccanico esercitato su essi dal connettivo neoformato.

A conferma di ciò dirò che i vasi colpiti si rinvengono costantemente in mezzo ai grossi fasci connettivali neoformati che s'insinuano tra i lobuli polmonari, mai nelle parti ove tale neoformazione fa difetto.

In appoggio a questo modo di vedere mi pare opportuno riferire come confronto un caso di cancro conclamato dello stomaco con cancerosi miliare dei due polmoni.

L'affezione in parola riguardava una donna di 45 anni sposata, con prole. Nessun precedente ereditario degno di menzione. L'inferma godette sempre ottima salute.

Sposò a 24 anni; ebbe otto gravidanze. Dei figli cinque sono viventi e sani; dei tre morti uno morì poche ore dopo la nascita, un secondo dopo cinque giorni per eclampsia, il terzo a quattordici mesi per enterite.

Circa tre anni fa, durante l'ultima gravidanza, soffrì di albuminuria e subito dopo il parto fu colta da attacchi eclamptici, che si continuarono per cinque giorni. Dopo un periodo di convalescenza di circa due mesi si rimise del tutto.

La malattia che doveva troncarne l'esistenza, si sarebbe iniziata circa due mesi prima dell'esito fatale.

Senza alcuna causa apparente l'inferma asseriva di essere stata colta da un senso di dolenzia alla regione epigastrica e da febbre. La dolenzia si accentuava alla palpazione manuale.

Oltre le sofferenze gastriche, accusava dolore alle regioni renali e uno stato di astenia profonda.

Obbiettivamente non si notava nulla all'esame esterno, fatta eccezione di un estremo pallore del volto.

Negativo l'esame del collo, del torace e del cuore.

All'ispezione addominale risaltava visibilmente una sporgenza a guisa di salsicciotto, disposta trasversalmente, che si spostava con i movimenti respiratori. Alla palpazione si sentiva di consistenza dura lignea, bernoccoluta.

Il margine superiore del fegato era nei limiti ordinari; l'inferiore sorpassava di un centimetro e mezzo circa il bordo sternale lungo l'emiclaveare prolungata.

Sulla linea mediana si aveva l'impressione come se fosse sovrapposto alla tumefazione descritta.

Nessun punto particolarmente dolente nell'aia gastrica.

In base a questi dati semiologici si venne nella convinzione che la tumefazione interessasse la piccola curvatura dello stomaco. Nella regione pilorica e del fondo dello stomaco non si percepiva nulla.

Si rilevò inoltre lieve meteorismo gastro-intestinale.

La milza non si palpava. Negativo l'esame obbiettivo dei reni e dei genitali esterni.

La temperatura oscillò costantemente tra 36,1 e 37,6, solo eccezionalmente sorpassò i 38.

Nelle urine furono riscontrate tracce minime di albumina.

Radiologicamente si notò un ingrandimento dello stomaco e all'esame del contenuto gastrico assenza di acido cloridrico libero e combinato, presenza di acido lattico.

Pochi giorni prima della morte ebbe ematemesi.

All'*autopsia* si rinvenne:

1° Una vasta ulcerazione cancerosa che si estendeva dal piloro fin oltre la medietà della piccola curvatura e per circa tre centimetri sulla faccia anteriore e posteriore dello stomaco;

2° le linfoglandole perigastriche, le peripancreatiche e le periportali erano tumefatte e di un colorito bianco-grigiastro per invasione del tumore;

3° noduli sparsi di tumore di grandezza varia, da un cece a una nocciuola o poco più, ombelicati, sulla superficie esterna dei due lobi epatici; altri noduli nella profondità del parenchima;

4° noduli miliarici di tumore della grandezza da una testa di spillo a una lenticchia, biancastri, di forma regolarmente circolare, alquanto sporgenti in superficie, disseminati sui due foglietti viscerali delle pleure. Detti noduli non si approfondivano nel parenchima polmonare sottostante o solo eccezionalmente e limitatamente. Mancava qualsiasi reazione pleurica.

Alla superficie di taglio dei due polmoni si notò la presenza di altri scarsi noduli di tumore limitati ai due lobi inferiori, anch'essi di un colorito biancastro, avente al più un diametro di mezzo centimetro e disposti o attorno a medi bronchi o in mezzo al parenchima polmonare.

Nelle restanti porzioni dei due polmoni si rilevarono scarsi noduli di bronco polmonite, ipostasi, edema ed enfisema.

L'esame degli altri organi fu pressochè negativo. Si notò solo parenchimatosi del cuore e dei reni, arteriosclerosi di modico grado della prima porzione dell'aorta ed edema cerebrale interstiziale.

L'*esame istologico* dei pezzi prelevati, fissati in alcool e colorati con ematossilina ed eusina e col Van Gieson dette il seguente risultato.

Portando l'attenzione sui noduli del polmone si nota: I noduli posti immediatamente al disotto della pleura offrono una struttura a forma di cordoni solidi costituenti in alcuni tratti un rivestimento pluristratificato intorno ai capillari sanguigni e linfatici. In alcuni tratti lo stroma dato dal connettivo pleurico prolifera in maniera da costituire delle vere papille.

L'epitelio è polimorfo e spesso si rinvengono cellule con nucleo gigante ipercromatico.

Tali formazioni solide si rinvengono anche negli alveoli polmonari. Nelle vicinanze dei noduli di tumore si rinvengono dei focolai di bronco polmonite con essudato in prevalenza leucocitario.

L'estensione del tessuto blastomatoso è notevole e lo sviluppo infiltrativo è nettamente dimostrato dalla sostituzione completa del tessuto polmonare con la formazione blastomatosa.

È anche degno di nota il fatto che spesso si rinvengono rami dell'arteria polmonare e il lume dei fini bronchi invasi diffusamente

dalla formazione carcinomatosa. Non è dato mai di vedere distintamente la linfangitis carcinomatosa. Anche nella parete bronchiale la formazione carcinomatosa è diffusa per larghi tratti della parete senza elettività per i linfatici peribronchiali.

In conclusione la presenza di un netto stroma connettivale e la diffusione del tessuto in estesi campi costituisce la caratteristica delle metastasi cancerose anche di quelle macroscopicamente miliariche.

Il cancro primitivo dello stomaco offre lo stesso aspetto di cordoni solidi con abbondante stroma connettivale.

Gli elementi di tumore si rinvengono anche nelle vene e nei linfatici della muscolare. Più che nei noduli di riproduzione appare manifesta la struttura alveolare della neoformazione che si diffonde fin nella sierosa assumendo in molti tratti un aspetto scirroso.

Il carattere scirrotico più evidente è assunto dai noduli del fegato dove appare nitidissima la struttura alveolare e il polimorfismo degli elementi. In alcuni tratti infatti si rinvengono delle cellule giganti più che in qualsiasi altro nodulo metastatico.

Lo stroma scirrotico è anche evidente nelle glandole linfatiche, le quali sono completamente sostituite dalla formazione blastomatosa.

Così dalla descrizione suddetta risulta evidente che le metastasi anche le più piccole hanno costantemente un carattere infiltrativo diffuso a differenza del linfangioendotelioma nel quale le varie localizzazioni sono in massima parte nei vasi linfatici e hanno la parvenza di raggiungere in essi il loro massimo sviluppo.

LAVORI CITATI

Bilancioni e Cipolloni, « Sul concetto e sulla istogenesi degli endot. » Roma, Tip. del Senato 1914.

Brachet, « Traité d'embryologie des vertèbrés », ed. Masson, 1921.

Bormann, « Patologia dei tumori ». Lubarsch, Vol. VII, pag. 870.

Aschoff, « An. Patologica », Ult. ed. ted., 1923, Vol. 1° Pag. 713, Vol. 2°, Pag. 326.

Barbacci, « I tumori ». Vallardi 1915.

Borst, « Die Lehre von den Geschwulsten », 1902, Pag. 273.

BONHEIM, « Ueber sogen. primäre Pleuraendoth. » M. med. W. 1904.
BÖHME, « Sarko-carcin. der Pleura », Virchow's Arch. Vol. 81, pag. 181, 1880.
BURKHARD, « Sarkom u. Endoth. », Beitr. v. Bruns. Vol. 30, Ann. 1900.
DE MATTOS, « Primäre Pleuraendoth. » I. D. Freiburg, 1894.
FRAENKEL, « Endothelkrebs » Verhan. d. Congr. f. inn. Med. 1892.
BASSOE P., « Report of a case prymary tumor of the pleura », Trans in of the Chich. path. society, Vol. VI, 2 nov. 1903.
FORNI, « I tumori primitivi del pericardio », I tumori, Fichera A. 1914-15, pag. 523.
FERRII L. e ROVERA, « Sull'endotelioma primitivo della pleura », Arch. per le sc. mediche, Vol. 26, 1902, n. 17.
FICK W., « Ein endoth u. ein Karz. der Magen » D. Zschr f. Ch. 1898, Bd. 48, pag. 457.
KARSNER, D. M. W. A. 1911, pag. 1410.
KAUFMANN, « An Patol. », Ultima ed. tedesca 1922, vol. I°, 137, 372-385.
GEBBARDT, « Endoth. der Pleura », I. D. Freisburg, 1894.
GUTMANN, « Beitr. zur Kenntnis der primäre malignen Tumoren der Pleura », Arch. kl. med. 75, 1903.
GOLDZIEHER U. MAKAI, Lubarsch A. 1913, pag. 547.
GALLINA S., « Ein Fall von mult. Endoth. der Lynphdrüsen u. Lynphbahnen », Virchow's Arch., vol. 172, pag. 290.
DONATH, « Ein beitr. zur kenntnis der Sarkom u. Endoth. der Magen », Virchow's Arch. vol. 195, pag. 341.
JUGMANN B., « Ein Fall von Endoth. des Magen », I. D. Würzburg. 1892.
HERZOG, « Maligne Deckerzellengeschwulste (peritoneo) Ziegler's Beitr., vol, 58, 1914.
HIBLER, « Endothelkrebs der Pleura im Kinderalter », Jahrb. f. Kinderheilk. vol. 59, 1904.
HOFFMANN, « Seltenere Formen von Hämaturie », D. M. W. 1919, 1034.
LEWIS, « Endoth. of the pleura », Trans of the Chic. Path. Soc. vol. VI, 1905.
HANSEMANN, « Ueber einige selt. Geschwulste am Magen », Verhand des Ges D. Naturf. u. Aerzte zu Lubeck 1895. Parte 2° pag. 8-10.
HANSEMANN, « Ueber Endoth. », D. M. W. 1896, n. 4, pag. 55.
ALDEGARMANN, « Ein Endoth der Magen », I. D. Würzburg, 1889.
MASSON. « Diagnostics de Laboratoire », Ed. A. Maloine et fils, Parigi, 1923, pag. 443.
LESIEUR, SAVY e MERZEL, « Tumeur maligne de la plévre », Arch. de méd. exp. A. 1913. p. 392,
NIOSI I., « Sul comportamento e sulla genesi delle fibre a graticciata nei tumori », Tumori (Arch: di Fichera), Anno IV, pag. 301.
MARTINOTTI L., « Tumori endoteliali della cute », Roma, Tip. del Senato 1913.
NAZARI, « Linfangioendotelioma diffuso primitivo del polmone », Boll. della R. Acc. med. di Roma, anno XXIX, fasc. I.
MÖNCKEBERG, « Path. der Geschwülste », Lubarsch. vol. X, 1904-05, pag. 796.
MÜLLER R., « Multiple Endoth. der Blutcapillaren », Virchow's Arch., vol. 209, ann. 1912.

PINCUS, « Essentielle Hämaturie », D. M. W. ann. 1908, pag. 1680.
RENAUT, « La Ligné des cellules connectives », Lion. méd. 18, Juillet, 1909.
ROSSIER, « Cancro prim. della pleura », Ziegler's Beitr. XII–I, 1893.
SCHAFFER J., « Vorschläge zur Verbesserung der hist. Nomenklatur nebst Bemerkungen über die Begriffe Endoth. u. darknorpel. ». Ztsch f. das Ges. Anat. Dritte Abteil, Ergeb d. A. u. Entwicklungsgeschichte, ann. 1921, pag. 501.
SSOBOLEW, « Zur Lehre v. d. endoth. Neubil. », Virchow's Arch. vol. 161, pag. 56.
UNGER, « Zur klin. des prim. Endoth. der Pleura », W. kl. W. 1903.
RIBBERT, « Geschwulstlehre », ann. 1914.
VALLARDI, « Beitr. z. Forschung u. Endoth. der lynphwege ». Virchow's Arch. vol. 211, 1913.
SPECIALE, « Il tessuto reticolare nei tumori », Tumori (Fichera) ann. X, fasc. I, pag. 37.

La letteratura è riportata quasi al completo nei lavori di Martinotti e di Bilancioni e Cipolloni.

SPIEGAZIONE DELLE FIGURE

Fig. I. — Sezione trasversa di un nervo della parete dello stomaco (muscolare): guaine linfatiche dell'endoneuro invase da elementi del tumore. Ingr. 250 dm.

Fig. II. — Linfoglandola della regione pilorica: seno marginale invaso da elementi del tumore. Ingr. 143 dm.

Fig. III. — Epicardio: fini linfatici ectasici contenenti cordoni di cellule del tumore. Ingr. 106 dm.

Fig. IV. — Miocardio: presenza di elementi del tumore negli spazi linfatici degli interstizi connettivali. Ingr. 106 dm.

Fig. V. — Elementi di tumore nei vasi linfatici decorrenti nei tramezzi connettivali che s' insinuano nel polmone. Ingr. 106 dm.

Fig. VI. — Infiltrazione di cellule di tumore aggruppati a cordoni nei linfatici della parete bronchiale – integrità delle glandole mucose e della cartilagine visibile in profondità. Ingr. 143 dm.

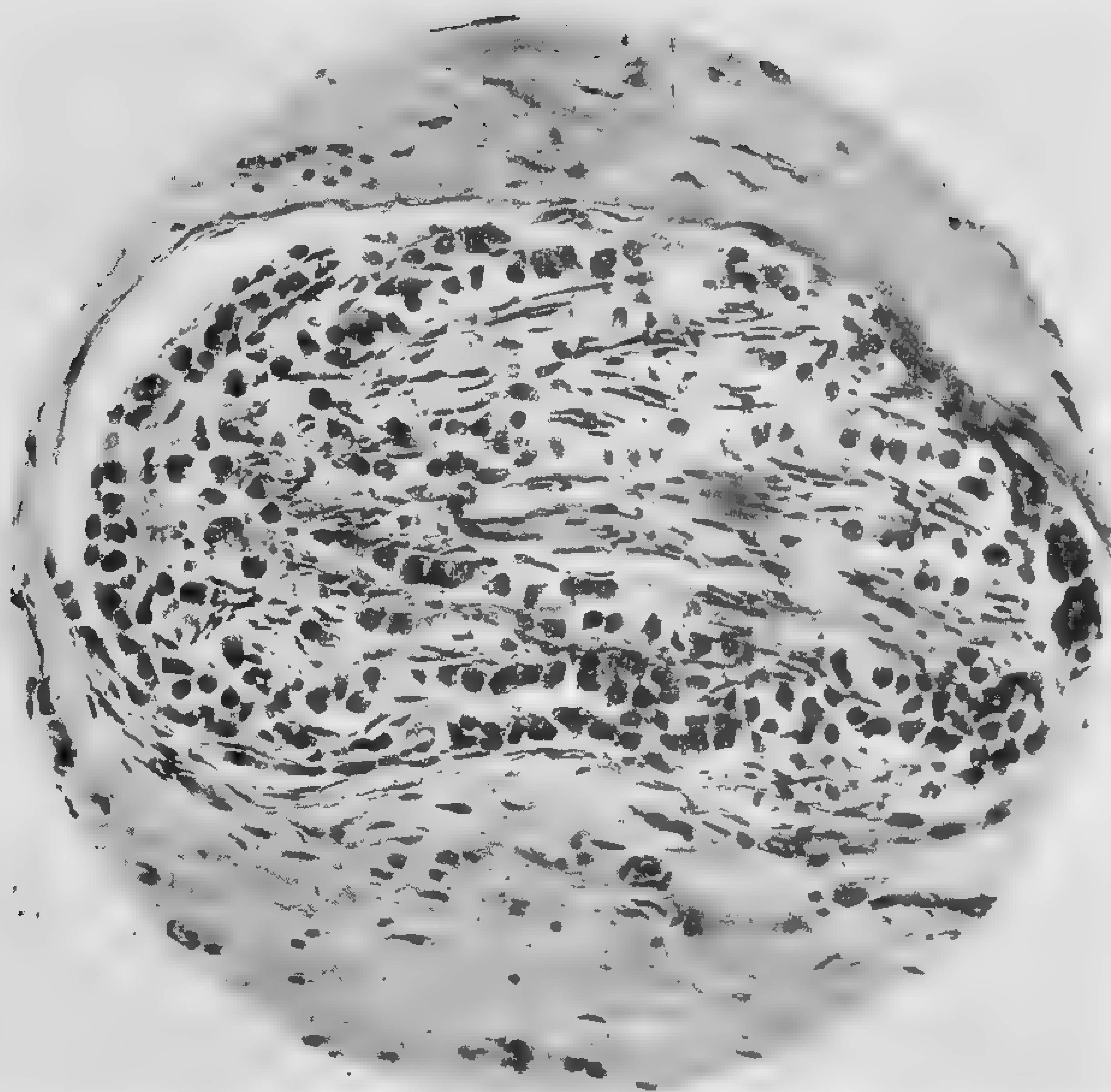


Fig. I.

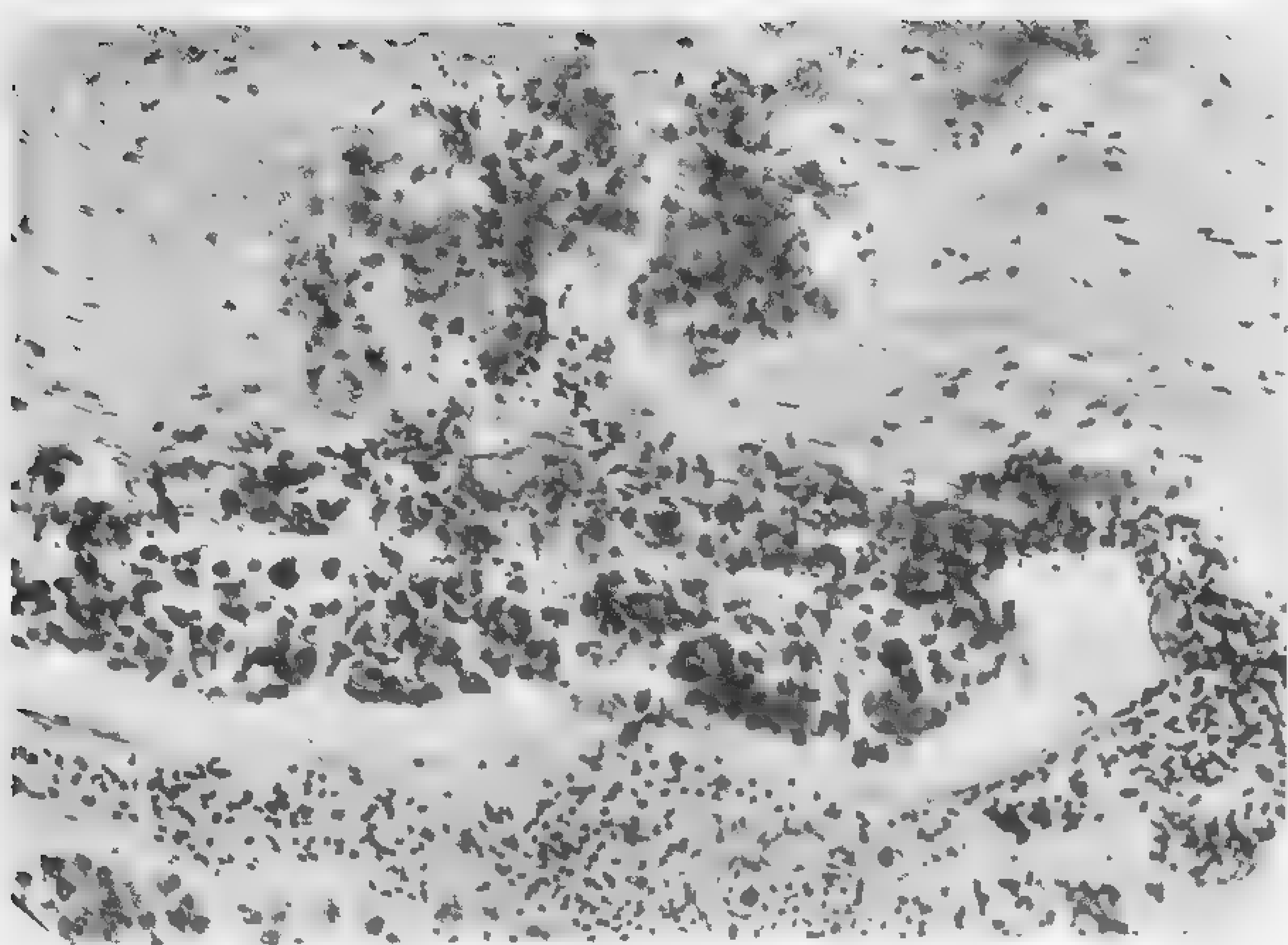


Fig. II.

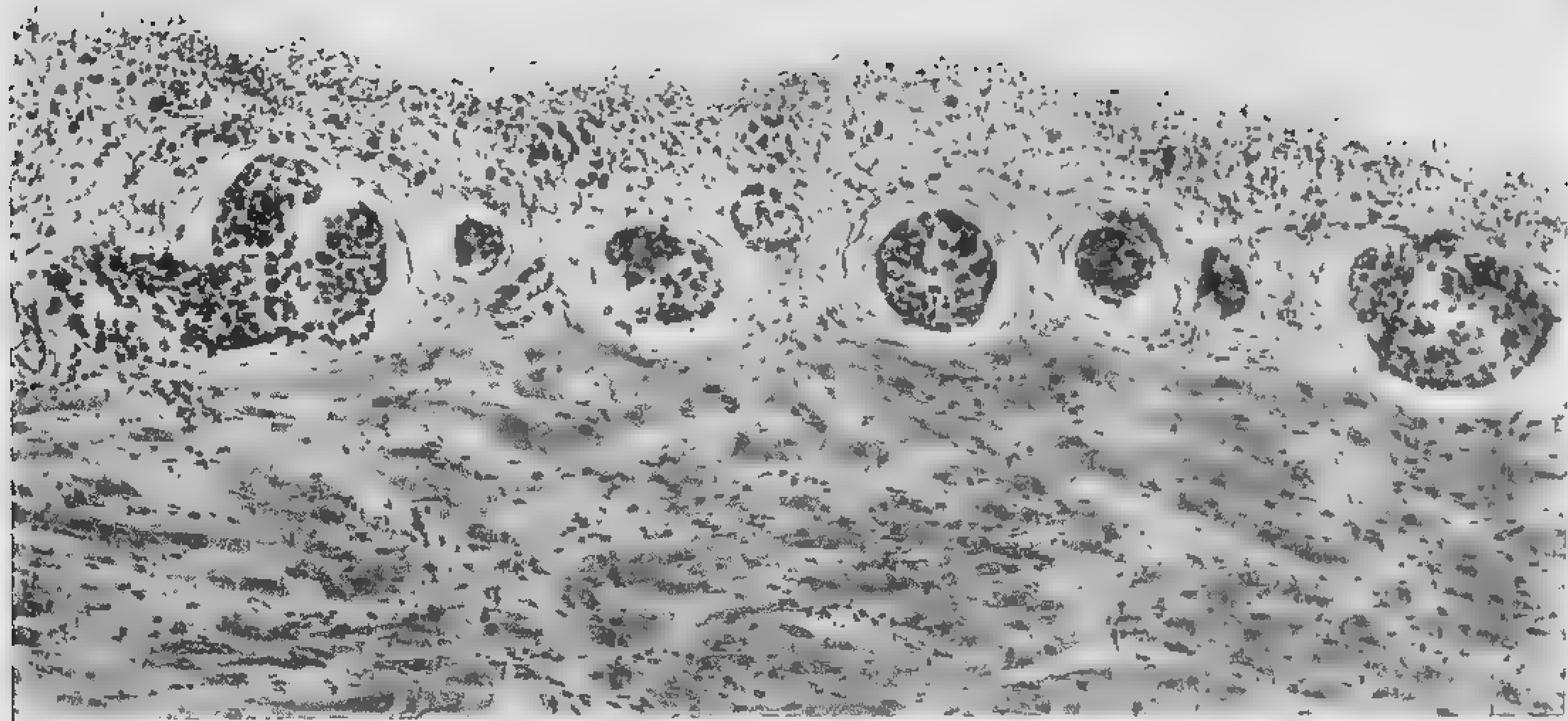


Fig. III.

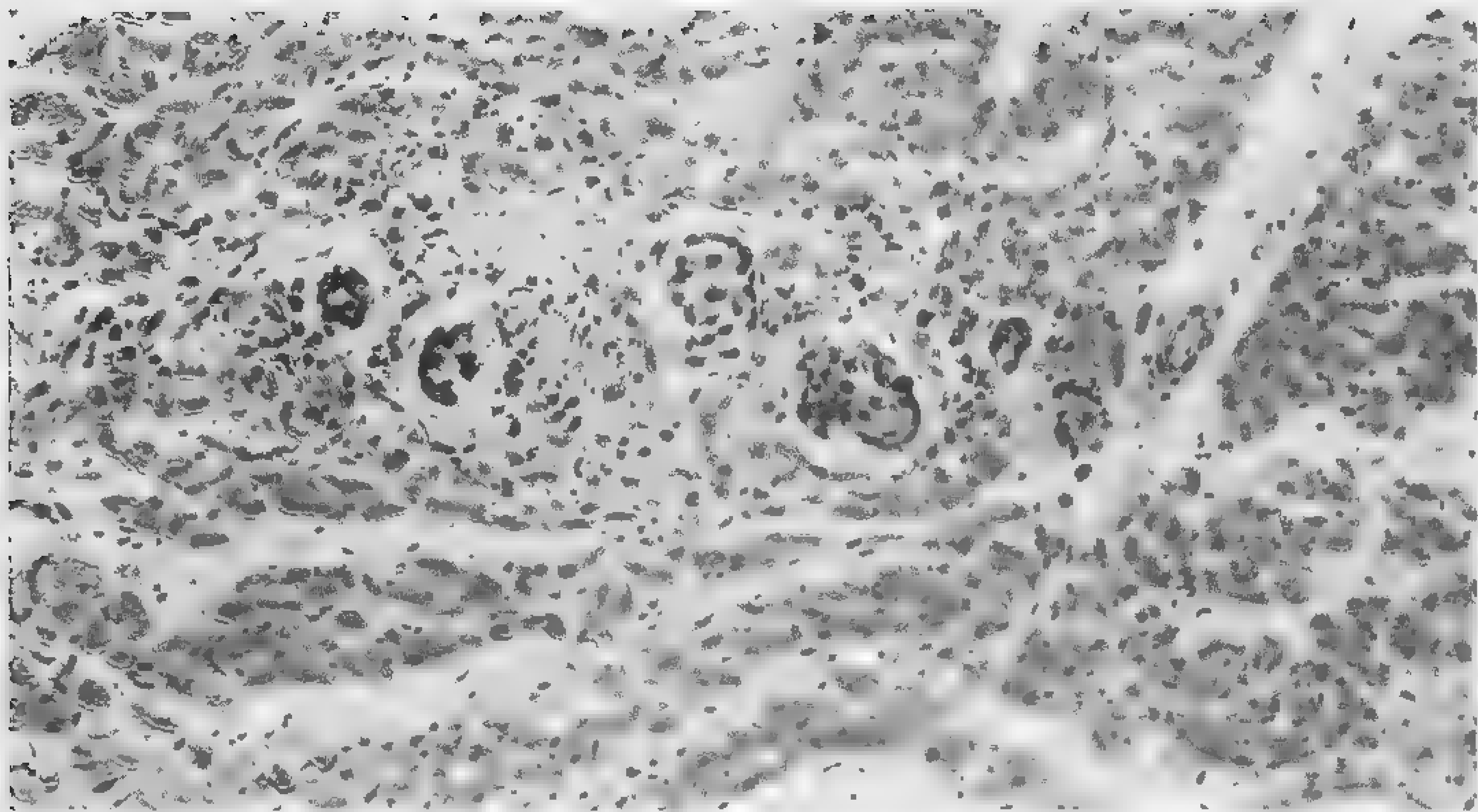


Fig. IV.

Tipografia del Senat

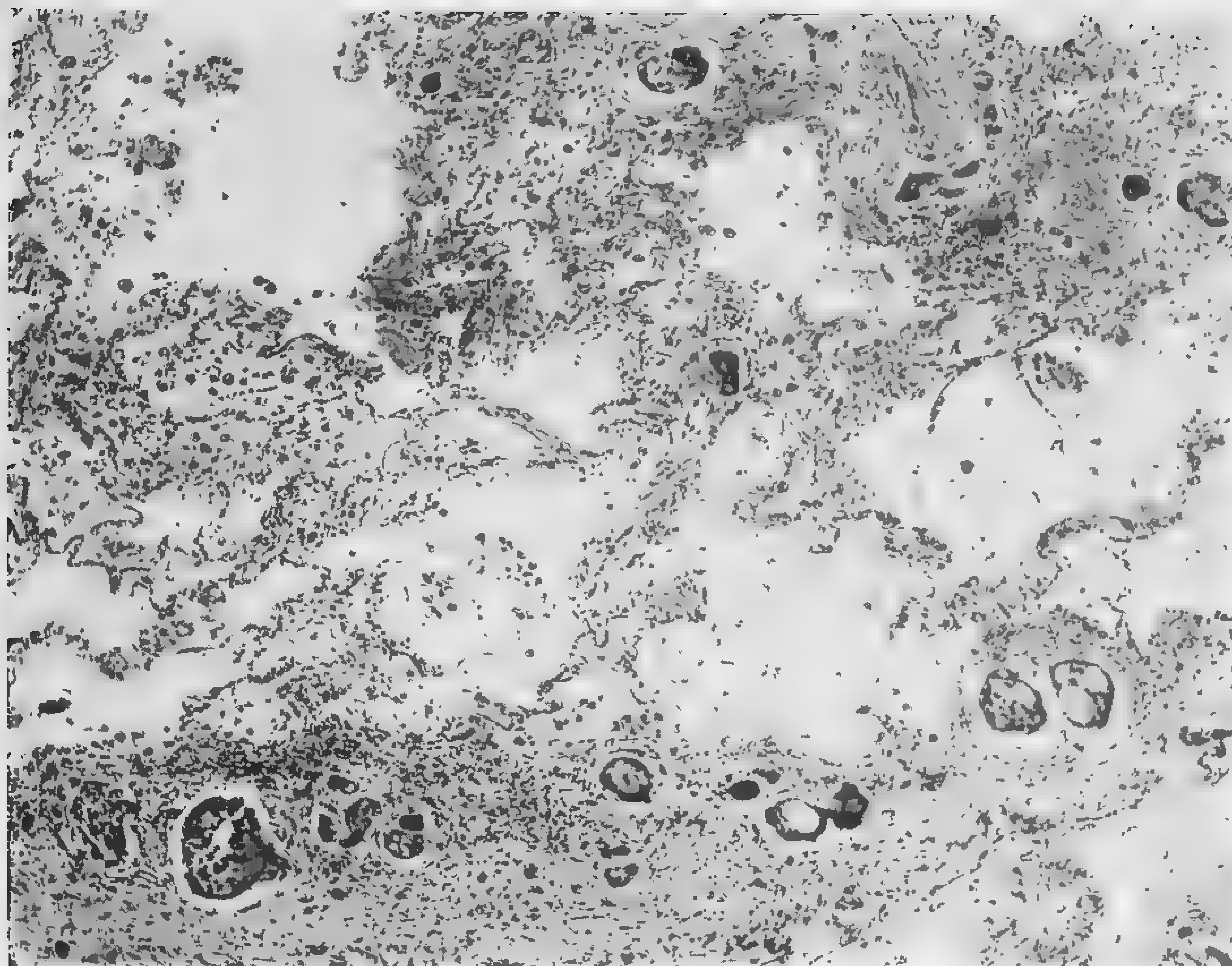


Fig. V.

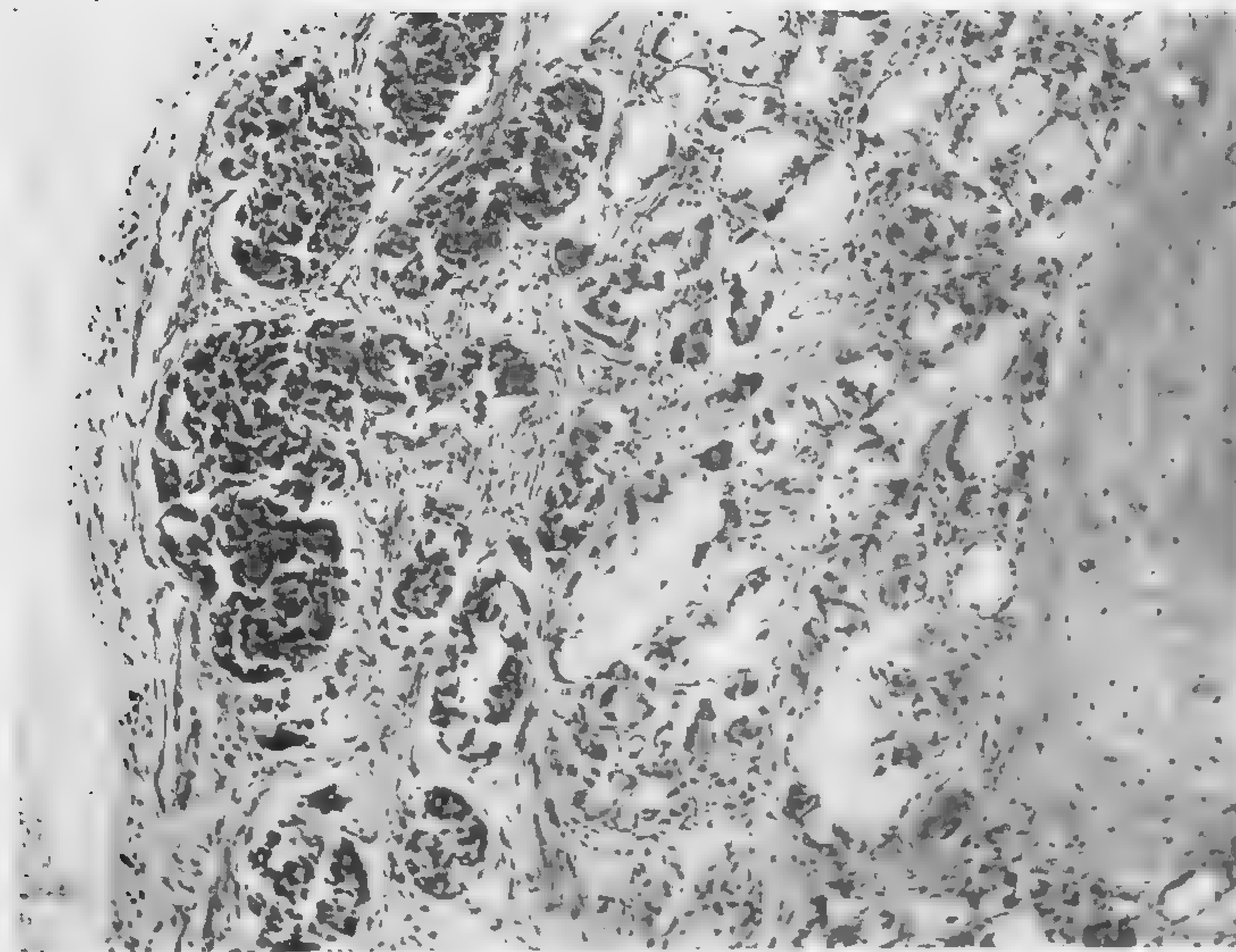


Fig. VI.